

J. L. Pérez¹⁻²
C. Carranza²
F. Mateos³

Antiparasitarios. Revisión de los fármacos útiles en el tratamiento de parasitosis clásicas y emergentes

¹ Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria

² Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

³ Unidad de Enfermedades Infecciosas
Hospital General Universitario de Albacete

Introducción. En los últimos 10 años, el aumento de los viajes internacionales y la inmigración procedente de países en vías de desarrollo ha ocasionado un aumento de enfermedades parasitarias en nuestro país.

Fuentes. Revisión crítica de la bibliografía.

Desarrollo. En un primer apartado se delimitan los fármacos que serán revisados posteriormente. El segundo epígrafe incluye un breve resumen de las características químicas y un esquema general del mecanismo de acción de estas moléculas. Posteriormente se revisan varios aspectos de interés: el espectro de acción de cada uno de los antiparasitarios estudiados, las características farmacocinéticas de los mismos, la posología general, los principales efectos secundarios y las contraindicaciones de empleo. Finalmente se indican otros aspectos prácticos, como las interacciones y la forma práctica de obtener esta medicación, ya que muchos deben ser adquiridos a través de medicación extranjera.

Conclusiones. El incremento de las parasitosis en España hace preciso una actualización de las características de los antiparasitarios útiles en su tratamiento.

Palabras clave:

Antiparasitarios. Mecanismo de acción. Espectro. Farmacocinética. Efectos secundarios. Posología.

Rev Esp Quimioter 2009;22(2):93-105

Antiparasitic drugs. Review of the useful drugs in the treatment of classic and emergent parasitic diseases

Introduction. In the 10 last years, the increase of international travels and immigration from low income countries to Spain was related with an increased of prevalence of parasitic diseases

Source. Critical review of the litterature.

Structure. Firstly, several general considerations were made on the antiparasitic drugs revised in this paper. Chemical structures and mechanisms of action of the main drugs with antiparasitic effect were considered in the second part of the review. Further, antiparasitic spectrum of selected drugs, main pharmacokinetical characteristics, usual posology, possible side effects and contraindications were detailed. Finally, some practical aspects, such as interactions and the methods for practical obtention of these drugs are indicated. This information is relevant because in Spain many anti-parasitic drugs may be obtained using non conventional methods.

Conclusion. In Spain, the increase of parasitic diseases it does necessary an update on antiparasitics drugs for their treatment.

Key words:

Antiparasitic drugs. Mechanism of action. Spectrum. Pharmacokinetics. Side effects.

INTRODUCCIÓN

Las parasitosis, entendidas como las enfermedades producidas por protozoos, helmintos o ectoparasitos constituyen un importante problema de salud mundial, considerándose que existen 3.000 millones de personas afectas, prácticamente la mitad de la población del planeta. Las enfermedades parasitarias más frecuentes son, en este orden, las geohelmintosis, las protozoosis intestinales, la malaria, las esquistosomosis y las filariosis linfáticas. Por otro lado, las que ocasionan una mayor mortalidad son, también en orden descendente, la malaria, las protozoosis intestinales, las leishmaniosis y las tripanosomosis africanas¹.

Algunas de estas enfermedades son endémicas en España, siendo las más frecuentes la giardiosis (dentro de las protozoosis) y la enterobiosis (en lo que respecta a las helmintosis)². En las últimas décadas, el incremento en los movimientos de población (viajes e inmigración), ha ocasionado un aumento de enfermedades parasitarias en nuestro país. Así, por ejemplo, el número de viajes a países no europeos o a América del

Correspondencia:

J. L. Pérez Arellano
Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria
35080 Las Palmas de Gran Canaria
Correo electrónico: jlperez@dcmq.ulpgc.es

Norte supuso aproximadamente 700.000 personas³. Por otro lado, el número de extranjeros empadronados en España ha aumentado de forma exponencial, alcanzando a finales de 2006 un número aproximado de 4.480.000, de los que 1.700.000 son comunitarios⁴.

Por todos los datos mencionados, parece pertinente realizar una revisión del arsenal terapéutico de antiparasitarios en España. En este artículo, nos centraremos en las características generales de los antiparasitarios, aunque *a)* no se considerarán fármacos antibacterianos (p. ej., nitroimidazoles como metronidazol o tinidazol; aminoglucósidos como paromomicina) ni antifúngicos (como anfotericina B), empleados en el manejo de varias parasitosis y *b)* no se incluirán fármacos antiparasitarios de difícil o imposible, adquisición en España, cuando existan opciones terapéuticas alternativas (p. ej., derivados de quingaochu en el manejo de la malaria). Por otro lado, no nos parece indicado clasificar a los antiparasitarios de acuerdo con su «habitual» indicación (antiprotozoarios, antihelmínticos o ectoparasiticidas) ya que varios son activos frente a varios grupos de parásitos (p. ej., albendazol es útil no sólo en helmintosis sino en protozosis o ivermectina, además de su acción antihelmíntica, tiene actividad ectoparasiticida). De esta forma, nos referiremos a los fármacos, ordenados alfabéticamente, señalados en la tabla 1. El manejo concreto de cada parasitosis excede los límites de este artículo, remitiendo

al lector a otros trabajos recientes de nuestro grupo⁵⁻⁶. Además de referencias generales⁷⁻¹⁰, indicaremos los artículos específicos que permitirán ampliar la información aportada. Finalmente, en esta revisión no se contemplará el uso de estos fármacos en la infancia⁹ ni en el embarazo¹¹⁻¹².

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS ANTIPARASITARIOS

En un grupo tan amplio de fármacos es difícil señalar características generales. Sin embargo, el análisis de la estructura de estos compuestos permite realizar algunas generalizaciones¹³:

a) Como todos los compuestos orgánicos, están formados por pocos elementos: carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno. Otros elementos forman parte de diversos antiparasitarios como el azufre (p. ej., nifurtimox), el flúor, cloro, yodo y fósforo (en antihelmínticos fenólicos y organofosforados), arsénico (tripanosomicidas) y antimonio (leishmanicidas).

b) Las estructuras químicas anulares son muy comunes. Así, el anillo de benceno está presente en casi la mitad de todos los antiparasitarios y muchos otros tienen anillos nitrogenados (p. ej., pirimidina, imidazol, quinolina o piperacina).

Tabla 1 Estructura química de los principales antiparasitarios

Fármaco	Grupo	Fórmula química
Albendazol	Carbamato benzimidazol	$C_{12}H_{15}N_3O_2S$
Antimoniato de meglumina	Antimonial pentavalente	$C_7H_{18}NOSb$
Atovaquona	Naftoquinona	$C_{22}H_{19}O_3Cl$
Benznidazol	Nitroimidazol	$C_{12}H_{12}N_4O_3$
Cloroquina	4-aminoquinoleína	$C_{18}H_{26}ClN_3$
Dietilcarbamacina	Derivado piperacínico	$C_{10}H_{21}N_3O, C_6H_8O_7$
Eflornitina	Difluorometil-ornitina	$C_6H_{12}F_2N_2O_2, HCl, H_2O$
Estibogluconato sódico	Antimonial pentavalente	$C_6H_9Na_2O_9Sb$
Fumagilina		$C_{27}H_{47}NaO_6$
Halofantrina	9-fenantrenometanol	$C_{26}H_{30}Cl_2FNO, HCl$
Ivermectina	Lactona macrocíclica	$C_{47}H_{72}O_{14}$
Mebendazol	Carbamato benzimidazol	$C_{16}H_{13}N_3O_3$
Mefloquina	4-metanolquinoleína	$C_{17}H_{16}F_6N_2O, HCl$
Melarsoprol	Derivado arsenical	$C_{12}H_{15}AsN_6OS_2$
Miltefosina	Hexadecil fosfocolina	$C_{21}H_{46}NO_4P$
Nifurtimox	Nitrofurano	$C_{10}H_{13}N_3O_5S$
Nitazoxanida	Nitrotiazolil-salicilamida	$C_{12}H_9N_3O_5S$
Permetrina	Piretroide sintético	$C_{21}H_{20}Cl_2O_3$
Praziquantel	Pirazinoquinolina	$C_{19}H_{24}N_2O_2$
Primaquina	8-aminoquinoleína	$C_{15}H_{21}N_3O, 2H_3PO_4$
Proguanil	Biguanida	$C_{11}H_{16}ClN_5, HCl$
Quinina	Alcaloide de la quina	$C_{20}H_{24}N_2O_2$
Suramina	Derivado arsenical	$C_{51}H_{34}N_6Na_6O_{23}S_6$
Triclabendazol	Derivado benzimidazólico	$C_{14}H_9Cl_3N_2OS$

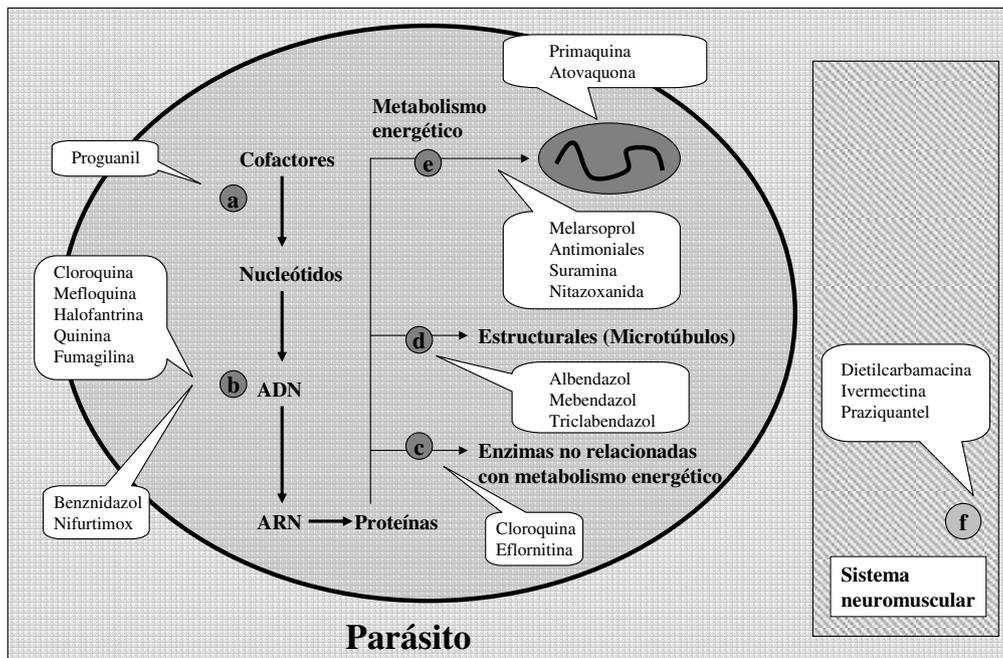


Figura 1 Punto de acción de los principales antiparasitarios.

c) Como sustitutos en los anillos aparecen con frecuencia los grupos metilo, metoxi, hidroximetil y amino. Los grupos con nitrógeno son muy comunes, mientras que los sulfidrilos son inhabituales entre los fármacos antiparasitarios.

En la tabla 1 se indican las estructuras químicas de los antiparasitarios contemplados en esta revisión.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIPARASITARIOS

De forma genérica, podemos señalar que la mayoría de los fármacos antiprotozoarios afectan el metabolismo biosintético mientras que los antihelmínticos afectan al metabolismo energético, a las proteínas estructurales o la función neuromuscular (fig. 1).

a) Inhibidores de la síntesis de cofactores. Un ejemplo de este mecanismo de acción es *proguanil*, que inhibe la enzima dihidrofolato reductasa, necesaria en la síntesis del ácido fólico en estos parásitos.

b) Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos. Los fármacos que interfieren con la síntesis de los ácidos nucleicos, lo hacen insertándose en la secuencia de pares de bases (p. ej., *cloroquina*, *mefloquina*, *halofantrina*, *quinina*, *fumagilina*) alterando su funcionamiento, aunque algunos autores opinan

que el mecanismo de acción de la cloroquina está basado en la inhibición de la polimerasa. Las diamidinas (*pentamidina*) se intercalan e interactúan iónicamente. Otros medicamentos que actúan frente a la enfermedad de Chagas (*benznidazol* y *nifurtimox*) activan el grupo nitrógeno alquilando el ADN.

c) Inhibidores de enzimas no relacionadas con el metabolismo energético. Parece que la *cloroquina* inhibe el enzima hemopolimerasa, encargada de detoxificar el hemo una vez digerido, en concreto, de la ferriprotoporfirina IX presente en la vacuola alimentaria del parásito que es citotóxica. La *eflornitina*, interfiere en la biosíntesis de las poliaminas pues bloquea irreversiblemente el enzima ornitina decarboxilasa por lo que no se puede metabolizar la ornitina, sustrato imprescindible en la formación de aquellas.

d) Inhibidores de proteínas no enzimáticas (microtúbulos). Los carbamatos benzimidazólicos (*albendazol*, *mebendazol* y *triclabendazol*), y sus metabolitos como el albendazol sulfóxido, se desarrollaron en la década de 1970 para uso veterinario comprobándose después su eficacia en medicina humana. Estas moléculas se fijan a los microtúbulos del parásito, bloquean el ensamblaje de las tubulinas que, una vez polimerizadas, van a formar las proteínas microtubulares de los helmintos, responsables del normal funcionamiento celular. De forma particular se ve alterada la incorporación de glucosa y la secreción de acetilcolinesterasa.

Tabla 2	Espectro de acción de los antiparasitarios
Fármaco	Espectro
Albendazol	Microsporidiosis Giardiosis (opción alternativa) Uncinariosis Tricurosis (opción alternativa) Ascariosis Enterobiosis Estrongiloidosis (opción alternativa) Filariosis linfática (asociado a ivermectina) Mansonelosis Larva cutánea <i>migrans</i> Toxocariosis Triquinelosis Hidatidosis Equinococosis alveolar (pocos datos) Neurocisticercosis Gnatostomosis Capilariosis Tricostrongiloidosis
Antimoniato de meglumina	Leishmaniosis
Atovacuona	Malaria (profilaxis y tratamiento asociada a proguanil) Babesiosis (asociada a azitromicina)
Benznidazol	Tripanosomosis americana
Cloroquina	Malaria (profilaxis y tratamiento de formas sensibles)
Dietilcarbamacina	Filariosis linfáticas Loasis
Eflornitina	Tripanosomosis africana (fase crónica <i>T. brucei gambiense</i>)
Estibogluconato sódico	Leishmaniosis
Fumagilina	Microsporidiosis
Halofantrina	Malaria (tratamiento)
Ivermectina	Filariosis (excepto <i>Mansonella perstans</i>) Estrongiloidosis Sarna (formas diseminadas)
Mebendazol	Tricurosis Enterobiosis
Mefloquina	Malaria resistente a cloroquina (prevención y tratamiento)
Melarsoprol	Tripanosomosis africana (fase crónica)
Miltefosina	Leishmaniosis visceral
Nifurtimox	Tripanosomosis americana
Nitazoxanida	Criptosporidiosis Giardiosis
Permetrina	Sarna (formas leves)
Praziquantel	Cestodosis intestinales Trematodosis (excepto fasciolosis)
Primaquina	Malaria (cura terminal)
Proguanil	Malaria (profilaxis y tratamiento asociado a otros fármacos)
Quinina	Malaria (tratamiento)
Suramina	Tripanosomosis africana (fase precoz <i>T. brucei rhodesiense</i>)
Triclabendazol	Fasciolosis

Tabla 3 Características farmacocinéticas de los principales antiparasitarios

Fármaco	Biodisponibilidad	Pico sérico	Semivida	Fijación proteica	Volumen de eliminación aparente (Vd)	Metabolismo proteica	Eliminación distribución
Albendazol	< 5%	0,04-1,14 mg/L ¹	8-9 h	70%	-	Hepático	Biliar 90%
Antimoniato de meglumina	0%	10-12 mg/L ²	76 h	-	0,22 L/Kg	Hepático	90%
Atovaquona	15-23%	3-8 mg/L ³	55 h	99%	5 L/Kg	NO	Renal 2-5% Fecal: 30-60%
Benznidazol	92%	2,5 mg/L ⁴	12 h	45%	-	-	-
Cloroquina	90%	0,07-0,3 mg/L ⁵	3-10 días	50%	1,3 L/Kg	Hepático (30%)	Renal 95% Fecal 5%
Diethylcarbamacina	-	0,08-0,2 mg/L ⁶	9-13 h	NO	2,5-5 L/Kg	Escaso	Renal 50%
Eflornitina	50%	500 mg/L ⁷	3 h	NO	0,3-0,35 L/Kg	NO	Renal 80%
Estibogluconato sódico	0%	11-12 mg/L ⁸	< 2 h	-	0,22 L/Kg	Escaso	Renal 80-85%
Halofantrina	Variable	Variable	24-48 h	-	4,18 L/Kg	Hepático	Fecal
Ivermectina	60%	8,4 µg/L ⁹	12 h	90%	0,6 L/Kg	Escaso	Renal < 2%
Mebendazol	20%	0,3 mg/L ¹⁰	2-5 h	90%	1,2 L/Kg	Hepático	Renal 2%
Mefloquina	-	0,3 mg/L ¹¹	15-33 días	99%	20 L/Kg	Hepático	Renal 5%
Melarsoprol	0%	4,7-6,7 mg/L ¹²	35 h	-	> 1,66 L/Kg	-	Hepático/Renal
Miltefosina	-	0,3 mg/L ¹³	100 h	98%	4,7 L/Kg	Hepático	-
Nifurtimox	-	0,75 mg/L ¹⁴	3 h	-	12,5 L/Kg	Hepático	Renal 1%
Nitazoxanida	-	2 mg/L ¹⁵	1-1,6 h	98%	-	Pared intestinal	Renal 30% Biliar 60%
Praziquantel	80%	0,2-2 mg/L ¹⁶	1-1,5 h	80%	10 L/Kg	Hepático	Renal
Primaquina	96%	0,057 mg/L ¹⁷	6 h	-	3 L/Kg	Hepático	Renal
Proguanil	-	80-150 µg/L ¹⁸	24 h	75%	30,7 L/Kg	Hepática	Renal 50%
Quinina	80%	3-5 mg/L ¹⁹	11 h	70-90%	1,7 L/Kg	Hepático	Renal
Suramina	0%	-	45 días	99%	0,5-0,76 L/Kg	NO	Renal 80%
Triclabendazol	-	8,48 mg/L ²⁰	11-17 h	99%	-	Hepático	-

1. Con 400 mg por vía oral; 2. Con 10 mg/kg por vía IM; 3. Con 750 mg por vía oral; 4. Con 100 mg por vía oral; 5. Con 300 mg por vía oral; 6. Con 50 mg por vía oral; 7. Con 5 g por vía oral; 8. Con 10 mg/kg por vía IM; 9. Con 12 mg por vía oral; 10. Con 200 mg vía oral 3 días; 11. Con 250 mg vía oral 12. Con 3,6 mg/kg por vía IV; 13. Con 250 mg por vía oral; 14. Con 15 mg/kg por vía oral; 15. Con 500 mg vía oral; 16. Con 20-40 mg/kg por vía oral; 17. Con 15 mg de base por vía oral; 18. Con 100 mg por vía oral; 19. Con 600 mg por vía oral; 20. Con 10 mg/kg por vía oral.

e) Inhibidores de enzimas relacionadas con el metabolismo energético. Los arsenicales trivalentes (*melarsoprol*) y los antimoniales pentavalentes (*estibogluconato sódico*, *antimoniato de meglumina*) parecen bloquear las quinasas de la glucólisis, especialmente la piruvatoquinasa del citoplasma, aunque hay autores que piensan que es una alteración en la reducción del tripanotión. La *suramina*, actúa sobre enzimas glicolíticas de la oxidación de la NADH. La *nitazoxanida* actúa inhibiendo enzimas clave en el metabolismo anaerobio como la piruvato-ferredoxin oxidoreductasa ocasionando importantes alteraciones estructurales tanto en la membrana celular como en el citoplasma de diversos protozoos y helmintos.

Además, algunos fármacos con actividad frente a los esporozoarios (p. ej., *primaquina*, *atovaquona*), bloquean el transporte mitocondrial de electrones interfiriendo la cadena respiratoria.

f) Alteración del sistema neuromuscular. Es un mecanismo común a varios antihelmínticos de uso habitual. Así, la *diethylcarbamacina* tiene un efecto curarizante en la placa motora por lo que se paraliza el músculo. Por otro lado, la *ivermectina* y el *praziquantel* aumentan la permeabilidad de la membrana creando canales de cloro, aunque la primera parece ser también un agonista del neurotransmisor GABA.

ESPECTRO DE LOS DIFERENTES ANTIPARASITARIOS

En la tabla 3 se indican los principales parásitos frente a los que los fármacos mencionados tienen actividad clínica⁶⁻¹⁰. Además, señalaremos algunos datos particulares de interés de cada uno de ellos.

Así, *albendazol* es un fármaco eficaz frente a varios tipos de protozoos y helmintos¹⁴. Dentro de las *protozoosis*, este fármaco es útil en el tratamiento de las microsporidiosis producidas por especies que se replican en la vesícula parasitófora (especialmente *Encephalitozoon intestinalis*)¹⁵ y constituye una alternativa en el tratamiento de las giardiosis¹⁶⁻¹⁷. Además, el albendazol es muy útil en el tratamiento de muchos tipos de *helminosis*. Así, es muy eficaz en múltiples geohelminosis: uncinariosis (sobre todo producidas por *Ancylostoma duodenale*, menos en las ocasionadas por *Necator americanus*), infecciones por *Ascaris lumbricoides* y enterobiosis¹⁸⁻¹⁹. Aunque también es eficaz en infecciones por *Trichuris trichura* y *Strongyloides stercoralis*, en estas helmintosis es un fármaco de segunda elección¹⁴. El albendazol también es un fármaco de primera elección en otras nematodosis como la larva cutánea *migrans*, la toxocarosis visceral, la triquinelosis o la infección por *Mansonella perstans*²⁰. Además, el uso concomitante con ivermectina o dietilcarbamacina disminuye la microfilaremia en las filariosis linfáticas y en la loasis²¹⁻²². En las cestodosis, es muy útil en el manejo pre y posoperatorio de la hidatidosis, o cuando no es posible la cirugía por la localización anatómica o por la presencia de quistes múltiples, existiendo también datos no controlados de su eficacia en la equinococosis alveolar^{14,23}. Finalmente es una opción alternativa al praziquantel en el tratamiento de la neurocisticercosis, probablemente porque el uso combinado con glucocorticoides disminuye la concentración plasmática de praziquantel, mientras que aumenta la de albendazol¹⁴.

Los *antimoniales* (antimoniato de meglumina y estibogluconato sódico) son fármacos empleados de forma prácticamente exclusiva en las leishmaniosis (visceral, cutánea y mucocutánea) producidas por *L. braziliensis*, *L. mexicana*, *L. tropica* y *L. donovani*²⁴⁻²⁶.

La *atovaquona* es un fármaco que presenta actividad antiprotozoaria, cuando se emplea en combinación. En la práctica se utiliza en el manejo de dos protozoosis: la malaria y la babesiosis, aunque también existen datos acerca de su actividad frente a *Toxoplasma gondii*²⁷. La combinación *atovaquona-proguanil* es muy eficaz en la prevención y tratamiento de todas las infecciones producidas por *Plasmodium* spp. incluyendo cepas resistentes a cloroquina y mefloquina²⁸⁻³¹. Por otro lado, la combinación de atovaquona y azitromicina es el tratamiento de elección de la babesiosis²⁷.

El *benznidazol* es un antiparasitario con un espectro limitado a la infección por *Trypanosoma cruzi* y, en concreto, a diferentes fases de la enfermedad y en algunos enfermos concretos³²⁻³⁶.

La *cloroquina* es un misterioso fármaco empleado principalmente como antimalárico (tanto en profilaxis como tratamiento) en zonas en las que las especies de *Plasmodium* son sensibles³⁷. Debemos señalar que esta molécula presenta además de su actividad antiinfecciosa (no sólo frente a parásitos)³⁸, otros efectos terapéuticos como su capacidad inmunomoduladora³⁹.

El uso de *dietilcarbamacina* se limita a las filariosis, aunque por los efectos secundarios en presencia de elevada microfilaremia, las ocasionales dificultades para su obtención y la posibilidad de emplear un fármaco más seguro y accesible (ivermectina) su empleo en España es escaso. Sin embargo, este fármaco presenta una interesante utilidad diagnóstica en las oncocercosis, tanto si se administra por vía oral (la clásica prueba de Mazzoti) como tras su aplicación tópica⁴⁰.

La *eflornitina*, un fármaco con menor toxicidad que el resto de los antitripanosomicidas, sólo es efectivo en la fase crónica de la tripanosomosis africana producida por *T. brucei gambiense*⁴¹⁻⁴⁶.

La *fumagilina* es efectiva en el tratamiento de infecciones por microsporidios. Además de su empleo tópico en lesiones oculares, estudios recientes comprueban su eficacia en la infección por *Enterocytozoon bieneusi*, el agente causal más frecuente de la microsporidiosis⁴⁷.

La *halofantrina* se ha empleado en el tratamiento de la malaria, aunque los efectos secundarios han motivado que, al menos en el adulto, sea un fármaco poco utilizado, al disponer de alternativas eficaces menos tóxicas⁴⁸⁻⁴⁹.

La *ivermectina* es un antiparasitario especialmente útil en las nematodosis y en la escabiosis. En concreto, es el fármaco de elección en las filariosis (con excepción de la infección por *Mansonella perstans*), en la estrogiloidosis y en la sarna, principalmente en formas diseminadas (p. ej., sarna noruega)⁵⁰⁻⁵⁵.

El *mebendazol* es un fármaco muy bien tolerado, con un espectro de acción similar, aunque más limitado, al del albendazol. Sus indicaciones son similares a las del albendazol en las formas leves de enfermedad, aunque su eficacia es similar o mayor (y su precio menor) al del albendazol en dos situaciones: infección por *Trichuris trichura* y enterobiosis¹⁸⁻¹⁹.

La *mefloquina* es un excelente fármaco, si se emplea adecuadamente, en la prevención y tratamiento del paludismo inducido por *P. falciparum* resistente a cloroquina. La comodidad de su administración (un comprimido en adultos una vez por semana) y la seguridad de su empleo si se descartan contraindicaciones (v. más adelante) justifican que los CDC consideren a este fármaco de primera elección en la profilaxis de malaria en áreas de resistencia a cloroquina⁵⁶.

La *miltefosina* es un fármaco recientemente incorporado en el tratamiento de las leishmaniosis⁵⁷⁻⁶⁰ tanto viscerales como mucocutáneas. Como en todos los fármacos de nueva introducción, son precisos más estudios para ajustar su indicación específica.

El *nifurtimox* es un fármaco de difícil obtención en nuestro país, utilizado de forma prácticamente exclusiva en la tripanosomosis americana.

Tabla 4 Administración de antiparasitarios

Fármaco	Vía de administración	Aspectos de la administración
Albendazol	Oral	Aumenta la absorción con comidas grasas
Antimoniato de meglumina	Parenteral (IM o IV)	Es preferible la administración IM profunda. Si debe administrarse por vía IV diluir en 500 mL de suero fisiológico
Atovacuona	Oral	Aumenta la absorción con comidas grasas. Si diarrea grave evitarla
Benznidazol	Oral	
Cloroquina	Oral	Aumenta la absorción con comidas grasas
Dietilcarbamacina	Oral	
Eflornitina	Oral	
	Intravenosa	Mejor tolerado, aunque debe administrarse lentamente. Se han descrito paradas cardíacas en pacientes con SIDA
Estibogluconato sódico	Parenteral (IM o IV)	La inyección IM debe realizarse lentamente, al menos en 5 min. Si se administra por vía IV debe suspenderse la infusión si aparece dolor torácico, tos o vómitos
Fumagilina	Tópica (ocular) Oral	
Halofantrina	Oral	Aumenta la absorción con comidas grasas (evitarlo)
Ivermectina	Oral	No ingerir comida hasta 2 h después de su administración
Mebendazol	Oral	Aumenta la absorción con comidas grasas
Mefloquina	Oral	Evitar ingerir alcohol y consumir hachís de forma concomitante
Melarsoprol	Intravenosa	La inyección IV es fleboirritante y puede ocasionar necrosis tisular
Miltefosina	Oral	Los efectos secundarios disminuyen si se administra tras la comida
Nifurtimox	Oral	La ingesta de alcohol aumenta los efectos secundarios
Nitazoxanida	Oral	Los efectos secundarios disminuyen si se administra con la comida
Permetrina	Tópica (cutánea)	
Praziquantel	Oral	Aumenta la absorción con la comida
Primaquina	Oral	
Proguanil	Oral	
Quinina	Oral Intravenosa	Tomar con alimentos Diluir en suero glucosado, infundir lentamente y con monitorización electrocardiográfica
Suramina	Intravenosa	Previamente a su administración IV debe realizarse una prueba de tolerancia administrando 0,1 g
Triclabendazol	Oral	Aumenta la absorción con la comida

La *nitazoxanida*, recientemente introducida en la terapéutica antiparasitaria, presenta una importante actividad antiparasitaria y antibacteriana⁶¹⁻⁶³. La actividad frente a protozoos intestinales (*Cryptosporidium* spp., *Giardia* spp., *Entamoeba histolytica*, *Cyclospora* spp., *Isospora* spp.), helmintos

(p. ej., *Ascaris* spp., *Trichuris trichura*, *Hymenolepis* spp.) y bacterias (*Clostridium difficile*, *Helicobacter pylori*) sugiere un gran potencial terapéutico en las alteraciones digestivas importadas, especialmente en coinfecciones o en pacientes en los que los estudios parasitológicos son negativos.

La *permetrina* es útil en la prevención de picaduras de artrópodos y en el tratamiento de ectoparasitosis⁶⁴.

El *praziquantel* es un fármaco muy útil en el tratamiento de cestodosis y trematodosis⁶⁵. Específicamente se emplea en todas las formas de esquistosomosis, en otras trematodosis como las producidas por *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*, *Paragonimus* spp., *Fasciolopsis buski*, *Heterophyes heterophyes* y *Metagonimus yokogawai* y en muchas infecciones por cestodos (*Taenia* spp., *Hymenolepis* spp., *Diphyllobothrium latum*).

La *primaquina* se ha empleado fundamentalmente en la «cura terminal» de la malaria producida por *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale*, por su actividad frente a los hipnozoitos⁶⁶. También existen estudios que sustentan su empleo en la prevención de malaria, con la ventaja de disminuir el período de administración posterior al viaje⁶⁷.

El *proguanil* es un medicamento útil en la prevención de la malaria, siempre combinado con otro principio activo: cloroquina o atovaquona, como se ha señalado previamente.

La *quinina*, un fármaco clásico, sigue siendo el tratamiento de elección de todas las formas de malaria, por vía oral o intravenosa, habitualmente combinada con otras moléculas, principalmente tetraciclinas o clindamicina⁶⁸. Aunque muy eficaz, los efectos secundarios (v. más adelante) limitan su empleo en circunstancias concretas.

La *suramina* es un fármaco con una indicación antiparasitaria muy concreta, el tratamiento de la fase precoz de la tripanosomosis africana producida por *T. brucei rhodesiense*⁶⁹.

El *triclabendazol* es, en la actualidad, el fármaco de elección en el tratamiento de la fasciolosis⁷⁰.

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LOS ANTIPARASITARIOS

Las principales características farmacocinéticas se indican en la tabla 3. No se han incluido las correspondientes a la fumagilina (por ausencia de datos) ni a la permetrina (ya que es un fármaco de uso tópico). Debemos destacar que los fármacos activos frente a protozoos intracelulares (p. ej., *Plasmodium* spp., *Trypanosoma* spp. o *Leishmania* spp.) tienen, en general una vida media larga y un elevado volumen de distribución aparente.

POSOLOGÍA DE LOS ANTIPARASITARIOS

Las tres vías principales de administración de antiparasitarios son la oral, la intravenosa y la tópica. En la tabla 4 se indican las vías principales de administración y las precauciones que deben adoptarse⁵⁻⁸.

EFFECTOS SECUNDARIOS/CONTRAINDICACIONES

Aunque los antiparasitarios actúan sobre estructuras parasitarias similares a las de las células del hospedador, la selectividad de su acción se debe a varios mecanismos: *a)* la diferente captación o secreción del compuesto entre la célula del hospedador y el parásito, mecanismo que es especialmente habitual en los antimaláricos (cloroquina, halofantrina, mefloquina, quinina); *b)* la activación del profármaco exclusivamente en las células parasitarias (p. ej., benznidazol o nifurtimox); *c)* la presencia de una diana biológica exclusiva en el parásito (p. ej., suramina); *d)* las diferencias en las dianas bioquímica entre el hospedador y en el parásito (p. ej., albendazol, dietilcarbamacina, eflornitina, mebendazol, primaquina o proguanil) y *e)* la variable trascendencia en la diana biológica entre el parásito y el hospedador (p. ej., arsenicales o antimoniales).

No obstante, todos los antiparasitarios poseen toxicidad potencial. De forma simple podemos clasificarlos en dos grupos: aquellos con escasa toxicidad y los que presentan efectos secundarios moderados o graves.

Antiparasitarios con escasa toxicidad

Se incluyen en este apartado albendazol, atovaquona, ivermectina, mebendazol, miltefosina, nitazoxanida, permetrina, praziquantel, proguanil y triclabendazol.

En la mayor parte de los casos, de aparecer, los efectos secundarios son gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea) y/o alteración de las pruebas hepáticas. Estos efectos secundarios son más frecuentes cuando se emplean a dosis prolongadas y/o períodos prolongados de tiempo (hecho especialmente evidente en albendazol y praziquantel). Otros efectos secundarios son característicos de algunos antiparasitarios como la alopecia (albendazol, proguanil), coloración amarillenta de la esclerótica (nitazoxanida), úlceras orales (proguanil) o descamación palmoplantar (proguanil).

Entre las contraindicaciones de estos fármacos se incluyen las reacciones de hipersensibilidad previas, el embarazo o la lactancia en algunos fármacos y la intolerancia al ácido acetilsalicílico (en el caso de la nitazoxanida).

Antiparasitarios de toxicidad moderada o alta

Los *antimoniales* (*estibogluconato sódico* y *antimoniato de meglumina*) presentan frecuentes efectos secundarios⁷¹⁻⁷². Los más habituales son las náuseas y vómitos así como la elevación de enzimas hepáticas y pancreáticas, aunque la aparición de pancreatitis o hepatitis es rara. Aparecen artralgias en la mitad de los pacientes tratados con antimoniales que responden al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos. Los efectos más graves se ejercen sobre estructuras cardíacas, siendo necesaria la monitorización electrocardiográfica semanal.

Tabla 5 Antiparasitarios disponibles de forma convencional en España

	Fármaco	Obtención	N. comercial	Casa farmacéutica	Presentaciones	Precio (€)
1	Albendazol	Financiado SS	Eskazole®	Morrith	Comprimidos con cubierta pelicular 400 mg (env 60)	Envase de 60 89,19 €
2	Antimoniato de meglumina	Financiado SS	Glucantime®	Sanofi-Aventis	Ampollas 1,5 g/5 mL (env 10)	Envase de 10 4,53 €
3	Atovacuona/ Proguanil	Financiado SS	Malarone® Malarone pediátrico®	Glaxo Smith Kline	Comprimidos 100/250 mg Comprimidos 25/62,5 mg	Envase de 12 44,10 € Envase de 12 14,14 €
4	Cloroquina	Financiado SS	Resochin®	Kern Pharma	Comprimidos 150 mg(base) 250 mg sal	Envase de 50 6,76 €
5	Mebendazol	Financiado SS	Lomper® Mebendan® Sufil®	Esteve Tedec Meiji Farma Elfar-Drug S:A	Suspensión 100 mg/5 mL Comprimidos 100 mg Cápsula 100 mg Comprimidos 500 mg	Frasco 30 mL 3,56 € Envase de 6 2,86 € Envase de 8 2,65 € Envase de 30 17,89 €
6	Permetrina	Financiado SS	Permetrina OTC® Sarcop®	OTC Ibérica Unipharma	Crema 5% Crema 5%	Tubo 40 mg 10,8 € Tubo 40 mg 11,3 €

Son signos de gravedad el alargamiento del intervalo QT corregido superior a 500 ms así como la presencia de inversión de ondas T asociados a concavidad del espacio ST.

Los efectos secundarios del *benznidazol* se clasifican en tres grupos principales atendiendo a su cronología³². Los más precoces aparecen en la primera semana y corresponden a alteraciones digestivas y reacciones de hipersensibilidad (exantema, linfadenopatía, artralgias, mialgias, síndrome de Stevens Johnson). A partir de la segunda semana pueden aparecer complicaciones hematológicas, principalmente agranulocitosis y trombopenia. Finalmente, a partir de la cuarta semana de tratamiento, el efecto principal es la polineuropatía.

La toxicidad de la *cloroquina* depende principalmente de la dosis administrada y su acumulación (su eliminación terminal puede durar 1-2 meses)⁷³. En el tratamiento y/o profilaxis de la malaria, las dosis administradas son bajas por lo que los efectos secundarios más importantes son los digestivos (aproximadamente en un 20% de los individuos que reciben este fármaco) y el prurito en personas de raza negra o tras el empleo de dosis elevadas⁷⁴. En tratamientos crónicos (empleados en enfermedades reumáticas), la toxicidad de la cloroquina es mayor y afecta a la piel, estructuras oculares, sistema nervioso y otros órganos. La *afectación cutánea*, además del prurito in-

cluye alteraciones de la pigmentación (hiper e hipopigmentación)⁷⁵⁻⁷⁶. Las dos principales *lesiones oculares* son los depósitos corneales y la retinopatía. Es especialmente relevante la retinopatía que se debe a la acumulación del fármaco⁷⁷⁻⁷⁸. La manifestación más frecuente de toxicidad sobre el sistema nervioso central es la aparición de convulsiones, por lo que si es posible debe evitarse en personas con antecedentes de epilepsia o uso de medicación concomitante⁷⁹. Finalmente, el empleo prolongado de cloroquina, debido a su mecanismo de acción se ha asociado a un cuadro de lipoidosis similar al de la enfermedad de Fabry⁸⁰.

La toxicidad de *Dietilcarbamacina*⁸¹ se relaciona de forma directa con la carga parasitaria (filaremia o microfilaremia) y a la dosis empleada. Se manifiesta habitualmente por fiebre, cefalea, mareos, artralgias, anorexia, náuseas, vómitos, urticaria, descompensación del asma en pacientes que lo padecen y exacerbación transitoria de la linfangitis.

Un efecto secundario grave que merece especial atención y que aparece en pacientes con microfilaremia intensa, es la toxicidad neurológica, simulando una meningoencefalitis. El mecanismo de producción se relaciona con el depósito de las filarias moribundas en los capilares cerebrales. Aparece aproximadamente en el 1,25% de los pacientes con loasis trata-

Tabla 6 Antiparasitarios accesibles a través de medicación extranjera

	Fármaco	N. comercial	Casa farmacéutica	Presentaciones
1	Benznidazol	Rochagan [®]	Roche Pharna	Comprimidos 100 mg
2	Dietilcarbamacina	Notezine [®]	Aventis Pharma	Comprimidos 100 mg
3	Eflornitina	Ornidyl [®]	Aventis Pharma	Ampollas de 20 mg/100 mL
4	Estibogluconato sódico	Pentostan [®]	Wellcome	Vial 10 g/100 mL
5	Fumagilina	-	-	-
6	Halofantrina	Halfan [®]	Glaxo Smith Kline	Comprimidos 250 mg
7	Ivermectina	Mectizan [®]	MSD	Cápsulas 6 mg
8	Mefloquina	Lariam [®]	Hoffman-La Roche	Comprimidos 250 mg
9	Melarsoprol	Arsobal [®]	Rhone Poulenc	Ampollas 210 mg/6 mL
10	Miltefosina	Impávido [®]	Zentaris	Cápsulas 50 mg
11	Nifurtimox	Lampit [®]	Bayer	Comprimidos 120 mg
12	Nitazoxanida	Alinia [®]	Romark	Suspensión 100 mg/mL
13	Praziquantel	Biltricide [®]	Bayer	Comprimidos 600 mg
14	Primaquina	Primaquine [®]	Genérico	Comprimidos 13,2 mg (7,5 mg base)
15	Proguanil	Paludrine [®]	Astra Zeneca	Tabletas 100 mg
16	Quinina	Quinine Lafran [®] Quinimax [®]	Lafran Sanofi Synth	Comprimidos 500 mg Ampollas 500 mg/4 mL
17	Suramina	Germanin [®]	Bayer	Ampollas 1 g
18	Triclabendazol	Egaten [®]	Novartis	Comprimidos 250 mg

dos con este fármaco y obliga a la suspensión inmediata del tratamiento pues de no hacerlo la mortalidad es del 50%. Para disminuir los efectos secundarios se comienza con dosis bajas que se incrementan de forma progresiva.

Los efectos secundarios de la *eflornitina* son frecuentes, aunque en general reversibles tras suspender el tratamiento⁸². En orden descendiente de frecuencia se describen alteraciones digestivas como náuseas, vómitos o diarrea (10-40%), citopenias (25-50%), alopecia (5-10%), convulsiones (7%) e hipoacusia (5%).

La administración oral de *fumagilina* se ha asociado en algunos casos a neutropenia o trombopenia⁸³.

El principal efecto secundario en los pacientes sometidos a tratamiento con *halofantrina* es la alteración del sistema de excitación cardíaco, con aparición de fibrilación ventricular. Este efecto secundario es especialmente frecuente en presencia de alargamiento preexistente del intervalo Q-T, aunque también puede aparecer en personas sin esta alteración⁸⁴.

Las principales complicaciones del *melarsoprol* son neurológicas y tienen lugar en aproximadamente el 6% de los pa-

cientes que reciben este fármaco. Las tres formas de encefalopatía por melarsoprol son la aparición de convulsiones, la depresión del nivel de conciencia (coma) y las alteraciones psicóticas. En el grupo de pacientes en los que la toxicidad medicamentosa se manifiesta por coma es frecuente la coexistencia de fiebre y lesiones cutáneas bullosas⁸⁵.

Los principales efectos secundarios de la *mefloquina* son de tres tipos: psiquiátricos, neurológicos y cardíacos⁸⁶. Así, la administración en la quimioprofilaxis antipalúdica está formalmente contraindicada en personas con antecedentes psiquiátricos, y de forma práctica en cualquier persona que haya recibido medicación ansiolítica o antidepresiva. Por otro lado, la mefloquina está contraindicada en personas con historia de epilepsia, ya que su potencial convulsivante es elevado⁷⁹. Finalmente, la mefloquina también prolonga el intervalo QT con el riesgo de inducción de fibrilación ventricular, por lo que está contraindicada en pacientes con arritmias.

Aunque escasamente utilizado, el *nifurtimox* se asocia frecuentemente a efectos secundarios inespecíficos⁸⁷. Los más frecuentes son: síntomas constitucionales (anorexia, pérdida de peso, irritabilidad, alteraciones del sueño), alteraciones psíquicas y manifestaciones digestivas (náuseas o vómitos de forma más

frecuente y diarrea o cólicos abdominales de forma menos frecuente).

Los dos principales efectos secundarios de la *primaquina* son la teratogenicidad y la inducción de crisis hemolíticas en personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa⁸⁸. Por ello, es evidente que antes de administrar este fármaco es preciso realizar una prueba de embarazo y una detección de la actividad enzimática mencionada.

La *quinina* tanto administrada por vía oral, como por vía intravenosa da lugar a numerosos efectos secundarios⁸⁹. Entre los más importantes debe destacarse el cinchonismo (un síndrome que incluye náuseas, dolor abdominal, acúfenos y vértigo), la hipoglucemia debida a la estimulación de la producción de insulina⁹⁰, la trombopenia⁹¹ y las arritmias tras administración intravenosa⁹², por lo que debe monitorizarse la frecuencia y ritmo cardíacos en este contexto.

La *suramina* es un fármaco con múltiples efectos secundarios, en general reversibles y dosis dependientes: letargia, astenia, anemia, neutropenia, hipocalcemia, hiperglucemia, lesiones cutáneas características y neurotoxicidad⁹³⁻⁹⁴.

OTROS ASPECTOS PRÁCTICOS

La descripción de las interacciones de los antiparasitarios mencionados en este trabajo escapa a los límites del mismo. Los lectores pueden obtener información detallada en este aspecto en textos de reconocido prestigio^{95,96} o mediante información *online*⁹⁷⁻⁹⁸.

Aunque muchos antiparasitarios pueden ser obtenidos de forma convencional, al ser comercializados en nuestro país, un número importante de ellos deben obtenerse a través del Servicio de Medicamentos Extranjeros del Ministerio de Sanidad y Consumo. En la tabla 5 se indican los principales fármacos comercializados en nuestro país y sus presentaciones habituales. En la tabla 6 se indican los fármacos accesibles como medicación extranjera. Para la obtención de medicamentos extranjeros se deben rellenar los impresos de solicitud de medicamentos extranjeros A2 y A3, adjuntar un pequeño informe y una receta médica, y solicitar la medicación al Ministerio de Sanidad y Consumo a través de las unidades correspondientes de las Consejerías de Sanidad de las CCAA. En general estas unidades disponen de *stocks* de algunos de estos fármacos.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

En los últimos años, el aumento de los viajes a países en vías de desarrollo y la llegada a España de inmigrantes procedentes de regiones menos desarrolladas ha condicionado un aumento en el número de parasitosis. Por ello es preciso un mayor conocimiento de los fármacos empleados en su tratamiento, tanto en lo que respecta a su espectro de acción, las caracterís-

ticas farmacocinéticas y los efectos secundarios. Un aspecto que debe ser destacado es la dificultad de acceso a la mayoría de estos fármacos que deben ser adquiridos a través de medicación extranjera.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Pilar Aparicio Azcárraga y a Jorge Alvar Ezquerro por el impulso inicial en la redacción de este artículo. Cristina Carranza Rodríguez es personal contratado de FUNCIS (Fundación Canaria de Investigación y Salud).

BIBLIOGRAFÍA

1. Watkins BM. Drugs for the control of parasitic diseases: current status and development. *Trends Parasitol* 2003;19:477-8.
2. Elcuaz R, Martín-Sánchez AM, Muro A, García-Bardeci D, Sández-Peláez O, Angel-Moreno A, et al. Registro de parasitosis en Gran Canaria. Estudio retrospectivo de 1 año-(I). Aspectos generales. III Congreso de la Sociedad Española de Medicina, 2002; p. 35.
3. <http://www.iet.tourspain.es/Index.aspx>
4. INE. Avance del Padrón Municipal a 1 de enero de 2007. Datos provisionales. Nota de prensa del instituto nacional de epidemiología a 1 de enero de 2007.
5. Pérez-Arellano JL, Hernández-Cabrera M, Pisos-Álamo E, Carranza-Rodríguez C, Castillo de Vera M, Aparicio-Azcárraga P. Tratamiento de las enfermedades parasitarias (I): Protozoosis. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2007;31:3-16.
6. Pérez-Arellano JL, Pisos-Álamo E, Castillo-de Vera M, Hernández-Cabrera M, Carranza-Rodríguez C, Aparicio-Azcárraga P. Tratamiento de las enfermedades parasitarias (II): Helmintosis y Ectoparasitosis. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2007;31:55-64.
7. Mensa J, Gettel JM, Azanza JR, Domínguez-Gil A, García JE, Jiménez de Anta MT, et al. Guía de terapéutica antimicrobiana. 17ª ed. Barcelona: Elsevier-Doyma, 2007.
8. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 37th ed. Sperryville (USA): Antimicrobial Therapy, 2007.
9. www.medletter.com/freedocs/parasitic.pdf.
10. Rosenblatt JE. Antiparasitic agents. *Mayo Clin Proc* 1999;74:1161-75.
11. <http://www.pregnanttraveler.com/References/Medications/Medications.htm>.
12. Savioli L, Crompton DWT, Neira M. Use of anthelmintic drugs during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:5-6.
13. Aparicio P, Rodríguez E, Gárate T, Molina R, Soto A, Alvar J. Terapéutica antiparasitaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:579-94.
14. Venkatesan P. Albendazole. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41:145-7.
15. Groß U. Treatment of microsporidiosis including albendazole. *Parasitol Res* 2003; 90(Suppl. 1):14-8.
16. Petri WA. Treatment of Giardiasis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005;8:13-7.
17. Yereli K, Balcioglu IC, Ertan P, Limoncu E, Onag A. Albendazole as an alternative therapeutic agent for childhood giardiasis in Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:527-9.

18. Cowden J, Hotez P. Mebendazole and albendazole treatment of geohelminth infections in children and pregnant women. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:659-60.
19. Horton J. Albendazole: a review of anthelmintic efficacy and safety in humans. *Parasitology* 2000;121(Suppl.):113-32.
20. Lipani F, Caramello P, Biglino A, Sacchi C. Albendazole for the treatment of *Mansonella perstans* filariasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997;91:221.
21. Klion AD, Horton J, Nutman TB. Albendazole therapy for loiasis refractory to diethylcarbamazine treatment. *Clin Infect Dis* 1999;29:680-2.
22. Tabi TE, Befidi-Mengue R, Nutman TB, Horton J, Folefack A, Pensia E, et al. Human loiasis in a Cameroonian village: a double-blind, placebo-controlled, crossover clinical trial of a three-day albendazole regimen. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71:211-5.
23. Polat C, Dervisoglu A, Hokelek M, Yetim I, Buyukkarabacak Y, Ozkutuk Y, et al. Dual treatment of albendazole in hepatic hydatidosis: New therapeutic modality in 52 cases. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:421-5.
24. Hepburn NC. Cutaneous leishmaniasis: an overview. *J Postgrad Med* 2003;49: 50-4.
25. Murray HW. Treatment of visceral leishmaniasis in 2004. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71:787-94.
26. Singh S, Sivakumar R. Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis. *J Infect Chemother* 2004;10:307-15.
27. Baggish AL, Hill DR. Antiparasitic agent: atovaquone. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1163-73.
28. Camus D, Djossou F, Schilthuis HJ, Hogh B, Dutoit E, Malvy D, et al. International Malaria Study Team. Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in nonimmune pediatric travelers: results of an international, randomized, open-label study. *Clin Infect Dis* 2004;38:1716-23.
29. Marra F, Salzman JR, Ensom MH. Atovaquone-proguanil for prophylaxis and treatment of malaria. *Ann Pharmacother* 2003;37:1266-75.
30. Overbosch D. Post-marketing surveillance: adverse events during long-term use of atovaquone/proguanil for travelers to malaria-endemic countries. *J Travel Med* 2003;10(Suppl. 1):16-20.
31. Petersen E. The safety of atovaquone/proguanil in long-term malaria prophylaxis of nonimmune adults. *J Travel Med* 2003;10(Suppl. 1):13-5.
32. Gascón J. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas importada. *Med Clin (Barc)* 2005;125:230-5.
33. Garcia S, Ramos CO, Senra JF, Vilas-Boas F, Rodrigues MM, Campos de Carvalho AC, et al. Treatment with benznidazole during the chronic phase of experimental Chagas' disease decreases cardiac alterations. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1521-8.
34. Bestetti RB. Should benznidazole be used in chronic Chagas' disease? *Lancet* 1997;349:653.
35. Rodrigues Coura J, de Castro SL. A critical review on Chagas disease chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002;97:3-24.
36. Estani SS, Segura EL. Treatment of *Trypanosoma cruzi* infection in the undetermined phase. Experience and current guidelines of treatment in Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999;94(Suppl.1):363-5.
37. Petri WA Jr. Can a proteomics strategy be used to identify the anti-malarial activity of chloroquine? *Trends Pharmacol Sci* 2003;24:210-2.
38. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis* 2003; 3:722-7.
39. Dean T, Dewey A, Bara A, Lasserson TJ, Walters EH. Chloroquine as a steroid sparing agent for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD003275.
40. Toe L, Adjami AG, Boatman BA, Back C, Alley ES, Demebele N, et al. Topical application of diethylcarbamazine to detect onchocerciasis recrudescence in West Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94:519-25.
41. Moore AC. Prospects for improving african tripanosomiasis chemotherapy. *J Infect Dis* 2005;191:1793-5.
42. Na-Bangchang K, Doua F, Konsil J, Hanpitakpong W, Kamanikom B, Kuzoe F. The pharmacokinetics of eflornithine (alpha-difluoromethylornithine) in patients with late-stage T.b. gambiense sleeping sickness. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60:269-78.
43. Burri C, Brun R. Eflornithine for the treatment of human African trypanosomiasis. *Parasitol Res* 2003;90(Suppl. 1):49-52.
44. Coyne PE, Jr. The eflornithine story. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:784-6.
45. Sjoerdsma A, Schechter PJ. Eflornithine for African sleeping sickness. *Lancet* 1999;354:254.
46. Clerinx J, Taelman H, Bogaerts J, Vervoort T. Treatment of late stage rhodesiense trypanosomiasis using suramin and eflornithine: report of six cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998;92:449-50.
47. Molina JM, Tourneur M, Sarfati C, Chevret S, de Gouvello A, Goubernet JG, et al. Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 090 Study Group. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med* 2002;346:1963-9.
48. Wesche DL, Schuster BG, Wang WX, Woosley RL. Is halofantrine still advisable in malaria attacks? Mechanism of cardio-toxicity of halofantrine. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:521-9.
49. Touze JE, Fourcade L, Peyron F, Heno P, Deharo JC. Is halofantrine still advisable in malaria attacks? *Ann Trop Med Parasitol* 1997;91:867-73.
50. Omura S, Crump A. The life and times of ivermectin - a success story. *Nat Rev Microbiol* 2004;2:984-9.
51. Burnham G, Mebrahtu T. The delivery of ivermectin (Mectizan). *Trop Med Int Health* 2004;9:A26-44.
52. Del Giudice P, Chosidow O, Caumes E. Ivermectin in dermatology. *J Drugs Dermatol* 2003;2:13-21.
53. Richard-Lenoble D, Chandenier J, Gaxotte P. Ivermectin and filariasis. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17:199-203.
54. Duong TH, Kombila M, Ferrer A, Bureau P, Gaxotte P, Richard-Lenoble D. Reduced *Loa loa* microfilaria count ten to twelve months after a single dose of ivermectin. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997;91:592-3.
55. Gardon J, Kamgno J, Folefack G, Gardon-Wendel N, Bouchite B, Boussinesq M. Marked decrease in *Loa loa* microfilaraemia six and twelve months after a single dose of ivermectin. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997;91:593-4.
56. Kombila M, Duong TH, Ferrer A, Perret JL, Marion MC, Nguiri C, et al. Short- and long-term action of multiple doses of ivermectin on loiasis microfilaremia. *Am J Trop Med Hyg* 1998;58:458-60.
57. Schraner C, Hasse B, Hasse U, Baumann D, Faeh A, Burg G, et al. Successful treatment with miltefosine of disseminated cutaneous leishmaniasis in a severely immunocompromised patient infected with HIV-1. *Clin Infect Dis* 2005;40:120-4.

58. Murray HW. Treatment of visceral leishmaniasis in 2004. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71:787-94.
59. Soto J, Arana BA, Toledo J, Rizzo N, Vega JC, Diaz A, et al. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:1266-72.
60. More B, Bhatt H, Kukreja V, Ainapure SS. Miltefosine: great expectations against visceral leishmaniasis. *J Postgrad Med* 2003;49:101-3.
61. Fox LM, Saravolatz LD. Nitazoxanide: a new thiazolide antiparasitic agent. *Clin Infect Dis* 2005;40:1173-80.
62. Smith HV, Corcoran GD. New drugs and treatment for cryptosporidiosis. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:557-64.
63. White CA Jr. Nitazoxanide: a new broad spectrum antiparasitic agent. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004;2:43-9.
64. Flinders DC, De Schweinitz P. Pediculosis and scabies. *Am Fam Physician* 2004; 69: 341-8.
65. Cioli D, Pica-Mattocchia L. Pica-Mattocchia. Praziquantel. *Parasitol Res* 2003;90: S3-S9.
66. Baird JK, Hoffman SL. Primaquine therapy for malaria. *Clin Infect Dis* 2004;39:1336-45.
67. Baird JK, Fryauff DJ, Hoffman SL. Primaquine for prevention of malaria in travelers. *Clin Infect Dis* 2003;37:1659-67.
68. Lesi A, Meremikwu M. High first dose quinine regimen for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD003341.
69. Docampo R, Moreno SNJ. Current chemotherapy of human African trypanosomiasis. *Parasitol Res* 2003;90:S10-S13.
70. Caminal Montero L, Fernandez Fernandez C, de Quiros JF, Parra F. Tratamiento de la fascioliasis humana con triclabendazol. *Rev Clin Esp* 1999;199:333-5.
71. Weller PF, Durand ML, Pilch BZ. Case 4-2005: A 35-Year-Old Man with Nasal congestion, swelling, and pain. *N Engl J Med* 2005;352:609-15.
72. Herwaldt BL, Berman JD. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam®) and review of pertinent clinical studies. *Am J Trop Med Hyg* 1992;46:296-306.
73. Winstanley P. Modern chemotherapeutic options for malaria. *Lancet Infect Dis* 2001;1:242-50.
74. Yebra Bango M, Tutor Ureta P. El tratamiento del lupus eritematoso sistémico. Utilización de antipalúdicos en enfermedades inflamatorias. *Rev Clin Esp* 2004;204:565-6.
75. Rustogi A, Munshi A, Jalali R. Unexpected skin reaction induced by radiotherapy after chloroquine use. *Lancet Oncol* 2006;7:608-9.
76. Selvaag E. Skin depigmentation due to antimalarial prophylaxis with chloroquine. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996;90:683.
77. McCluskey P, Powell RJ. The eye in systemic inflammatory diseases. *Lancet* 2004; 364: 2125-33.
78. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2002;109:1377-82.
79. Schiemann R, Coulaud JP, Bouchaud O. Seizures after antimalarial medication in previously healthy persons. *J Travel Med* 2000;7:155-6.
80. Bracamonte ER, Kowalewska J, Starr J, Gitomer J, Alpers CE. Iatrogenic phospholipidosis mimicking Fabry disease. *Am J Kidney Dis* 2006;48:844-50.
81. Bagheri H, Simiand E, Montastruc JL, Magnaval JF. Adverse drug reactions to anthelmintics. *Ann Pharmacother* 2004;38:383-388.
82. Burri C, Brun R. Eflornithine for the treatment of human African trypanosomiasis. *Parasitol Res* 2003;90(Suppl.1):S49-52.
83. Molina JM, Tourneur M, Sarfati C, Chevret S, de Gouvello A, Goibert JG, et al. Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 090 Study Group. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med* 2002;346:1963-9.
84. Gundersen SG, Rostrup M, von der Lippe E, Platou ES, Myrvang B, Edwards G. Halofantrine-associated ventricular fibrillation in a young woman with no predisposing QTc prolongation. *Scand J Infect Dis* 1997;29:207-8.
85. Blum J, Nkunku S, Burri C. Clinical description of encephalopathic syndromes and risk factors for their occurrence and outcome during melarsoprol treatment of human African trypanosomiasis. *Trop Med Int Health* 2001;6:390-400.
86. Croft A, Garner P. Mefloquine to prevent malaria: a systematic review of trials. *BMJ* 1997;315:1412-6.
87. Castro JA, de Mecca MM, Bartel LC. Toxic side effects of drugs used to treat Chagas' disease (American trypanosomiasis). *Hum Exp Toxicol* 2006;25:471-9.
88. Hill DR, Baird JK, Parise ME, Lewis LS, Ryan ET, Magill AJ. Primaquine: report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:402-15.
89. Price RN, Dorsey G, Ashley EA, Barnes KI, Baird JK, d'Alessandro U, et al. World Antimalarial Resistance Network (WARN) I: Clinical efficacy of antimalarial therapy. *Malar J* 2007;6:119.
90. World Health Organization. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94:1-90.
91. George JN. Platelets. *Lancet* 2000;355:1531-1539.
92. Bonington A, Davidson RN, Winstanley PA, Pasvol G. Fatal quinine cardiotoxicity in the treatment of falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996;90:305-7.
93. Kaur M, Reed E, Sartor O, Dahut W, Figg WD. Suramin's development: what did we learn? *Invest New Drugs* 2002;20:209-19.
94. Lowitt MH, Eisenberger M, Sina B, Kao GF. Cutaneous eruptions from suramin. A clinical and histopathologic study of 60 patients. *Arch Dermatol* 1995;131:1147-53.
95. Baxter K (ed.). *Stockley's Drug Interactions*. Wolters Kluwer/Ovid 2006.
96. Azanza JR, Sádaba B, García Quetglas E, Mensa J. Guía práctica de interacciones de los antibióticos. Madrid: Editorial Icono Creación y Diseño, 2005.
97. <http://www.rxlist.com/interact.htm#keyword>.
98. http://www.drugs.com/drug_interactions.html.